

Peran Antioksidan Bagi Kesehatan

Asri Werdhasari

Pusat Biomedis dan Teknologi Dasar Kesehatan Balitbangkes, Kemenkes RI
email: asriwerdhasari@yahoo.com

Abstract

Antioxidants are needed to prevent the occurrence of oxidative stress, which plays an important role in the etiology of various degenerative diseases. This paper discusses the benefits of antioxidant. This article was made with prior search of references using search engine Scholar Google with key words antioxidant, oxidative stress, Alleaceae, N-acetyl cystein, vitamin C and degenerative disease. Mechanisms of resistance of the body to fights oxidative stress is through endogenous antioxidants. If the amount of free radicals and reactive species in the body exceeds the ability of endogenous antioxidants, the body requires the intake of antioxidants obtained from foods or drugs. Antioxidants are commonly consumed daily as a spice in cooking is onions. Synthetic drug commonly used as antioxidants include N-acetyl cysteine and vitamin C. Alleaceae and N-acetyl cysteine containing thiol groups / sulfur that act as antioxidant. Organosulfur role in cancer cells is through the mechanism of apoptosis. Both N-acetyl cysteine and vitamin C in animals induced oxidative stress using carbon tetrachloride, showed they play a role in the prevention of oxidative stress. Alleaceae, N-acetyl cysteine and vitamin C plays a role in the prevention of degenerative diseases due to its antioxidant properties.

Key word: Antioxidant, Oxidative stress, Alleaceae, N-acetyl cystein, Vitamin C.

Abstrak

Antioksidan diperlukan untuk mencegah terjadinya stres oksidatif, yang berperan penting dalam etiologi terjadinya berbagai penyakit degeneratif. Tulisan ini membahas peran antioksidan bagi kesehatan. Artikel ini dibuat dengan mencari referensi menggunakan mesin pencari Google Scholar dengan kata kunci antioksidan, stres oksidatif, allium, N-asetil sistein, vit C dan penyakit degeneratif. Mekanisme perlawanan tubuh terhadap stres oksidatif adalah melalui antioksidan endogen. Apabila jumlah radikal bebas dan spesies reaktif dalam tubuh melebihi kemampuan antioksidan endogen, maka tubuh memerlukan asupan antioksidan yang didapat dari makanan atau obat-obatan. Antioksidan yang lazim dikonsumsi setiap hari sebagai bumbu dalam masakan adalah bawang-bawangan. Obat sintesis yang biasa digunakan sebagai antioksidan antara lain N-asetil sistein dan vit C. Bawang-bawangan (*Alleaceae*) dan N-asetil sistein mengandung gugus thiol/sulfur yang bersifat sebagai antioksidan. Peran antioksidan organosulfur selain sebagai antikanker melalui mekanisme apoptosis, juga sebagai antitrombosis. Baik N-asetil sistein maupun vit C pada hewan coba yang diinduksi stres oksidatif menggunakan karbon tetraklorida, menunjukkan kedua komponen tersebut berperan dalam pencegahan stres oksidatif. Bawang-bawangan, N-asetil sistein dan vitamin C berperan dalam pencegahan penyakit degeneratif karena sifat antioksidan yang dimilikinya.

Kata kunci: Antioksidan, Stres oksidatif, Bawang-bawangan, N-asetil sistein, Vit C.

Pendahuluan

Indonesia sebagai negara berkembang mempunyai keterbatasan dalam penanggulangan masalah kesehatan, dimana penyakit infeksi masih tinggi, tetapi prevalensi penyakit degeneratif makin meningkat. Menurut hasil riset kesehatan dasar yang dilakukan oleh Badan Litbangkes (RKD) tahun 2007, penyebab kematian utama adalah *stroke*

(15,4%), diikuti tuberkulosis, hipertensi, dan cidera (6,5-7,5%), serta diabetes mellitus dan tumor (masing-masing 5,7%).¹ Oleh karena itu, penyakit degeneratif merupakan masalah kesehatan yang serius dan menjadi penyebab kematian tertinggi di Indonesia.

Stres oksidatif berperan penting dalam patofisiologi terjadinya proses menua dan berbagai penyakit degeneratif, seperti

kanker, diabetes mellitus dan komplikasinya, serta aterosklerosis yang mendasari penyakit jantung, pembuluh darah dan stroke.^{2,3,4} Antioksidan sangat diperlukan oleh tubuh untuk mengatasi dan mencegah stres oksidatif. Berbagai bahan alam asli Indonesia banyak mengandung antioksidan dengan berbagai bahan aktifnya. Penggunaan bahan alam asli Indonesia sebagai antioksidan diperlukan untuk meningkatkan kualitas kesehatan masyarakat dengan biaya relatif terjangkau. Berbagai obat-obatan sintetis yang mengandung antioksidan antara lain *N-Asetil Sistein* (NAC) dan vitamin C. Tujuan dari penulisan ini adalah membahas peran antioksidan sebagai konsumsi yang penting bagi kesehatan.

Metode

Penelusuran kepustakaan dilakukan melalui internet dengan menggunakan kata kunci antioksidan, stres oksidatif, allium, N-asetil sistein, vit C dan penyakit degeneratif. Kepustakaan diambil dari jurnal gratis dan laman situs ilmiah yang membahas tentang antioksidan.

Hasil

Berdasarkan penelusuran kepustakaan, antioksidan sangat bermanfaat bagi kesehatan dalam pencegahan proses menua dan penyakit degeneratif.^{2,3,4} Antioksidan dapat melawan radikal bebas yang terdapat dalam tubuh, yang didapat dari hasil metabolisme tubuh, polusi udara, cemaran makanan, sinar matahari, dsb. Berbagai tanaman yang ada di Indonesia dan lazim dikonsumsi ternyata ada yang mengandung antioksidan, seperti tanaman bawang-bawangan dan lain sebagainya. Obat-obatan sintetis ada juga yang bersifat sebagai antioksidan, antara lain N-asetil sistein dan vit C.

Radikal bebas

Radikal bebas adalah sekelompok bahan kimia baik berupa atom maupun molekul yang memiliki elektron tidak berpasangan pada lapisan luarnya atau

kehilangan elektron, sehingga apabila dua radikal bebas bertemu, mereka bisa memakai bersama elektron tidak berpasangan membentuk ikatan kovalen.⁵ Molekul biologi pada dasarnya tidak ada yang bersifat radikal. Apabila molekul non radikal bertemu dengan radikal bebas, maka akan terbentuk suatu molekul radikal yang baru.⁵ Dapat dikatakan, radikal bebas bersifat tidak stabil dan selalu berusaha mengambil elektron dari molekul di sekitarnya, sehingga radikal bebas bersifat toksik terhadap molekul biologi/sel. Radikal bebas dapat mengganggu produksi DNA, lapisan lipid pada dinding sel, mempengaruhi pembuluh darah, produksi prostaglandin, dan protein lain seperti enzim yang terdapat dalam tubuh.⁶

Radikal bebas yang mengambil elektron dari DNA dapat menyebabkan perubahan struktur DNA sehingga timbullah sel-sel mutan. Bila mutasi ini terjadi berlangsung lama dapat menjadi kanker. Radikal bebas juga berperan dalam proses menua, dimana reaksi inisiasi radikal bebas di mitokondria menyebabkan diproduksinya *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang bersifat reaktif. Radikal bebas dapat dihasilkan dari hasil metabolisme tubuh dan faktor eksternal seperti asap rokok, hasil penyinaran ultra violet, zat kimiawi dalam makanan dan polutan lain.

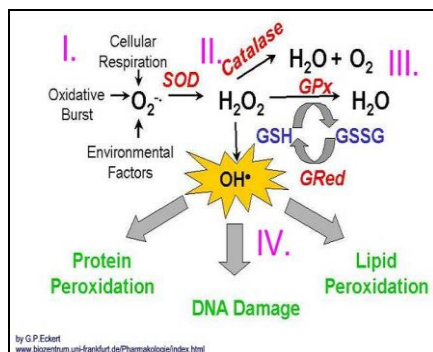
Tubuh manusia dapat menetralkan radikal bebas bila jumlahnya tidak berlebihan. Mekanisme pertahanan tubuh dari radikal bebas adalah berupa antioksidan di tingkat sel, membran, dan ekstra sel.

Antioksidan

Berdasarkan sumbernya, antioksidan dibagi menjadi antioksidan endogen, yaitu enzim-enzim yang bersifat antioksidan, seperti: *Superoksida Dismutase* (SOD), katalase (Cat), dan glutathione peroksidase (Gpx); serta antioksidan eksogen, yaitu yang didapat dari luar tubuh/makanan. Berbagai bahan alam asli Indonesia banyak mengandung antioksidan dengan

berbagai bahan aktifnya, antara lain vitamin C, E, pro vitamin A, organosulfur, *α-tocopherol*, *flavonoid*, *thymoquinone*, statin, niasin, *phycocyanin*, dan lain-lain. Berbagai bahan alam, baik yang sudah lama digunakan sebagai makanan sehari-hari atau baru dikembangkan sebagai suplemen makanan, mengandung berbagai antioksidan tersebut.

Antioksidan diperlukan untuk mencegah stres oksidatif. Stres oksidatif adalah kondisi ketidakseimbangan antara jumlah radikal bebas yang ada dengan jumlah antioksidan di dalam tubuh. Radikal bebas merupakan senyawa yang mengandung satu atau lebih elektron tidak berpasangan dalam orbitalnya, sehingga bersifat sangat reaktif dan mampu mengoksidasi molekul di sekitarnya (lipid, protein, DNA, dan karbohidrat). Antioksidan bersifat sangat mudah dioksidasi, sehingga radikal bebas akan mengoksidasi antioksidan dan melindungi molekul lain dalam sel dari kerusakan akibat oksidasi oleh radikal bebas atau oksigen reaktif



(Sumber: GP Eckert. Available in: www.biozentrum.uni-frankfurt.de/Pharmakologie/index.html)

Gambar 1. Mekanisme Antioksidan Endogen Sebagai Pertahanan Tubuh⁷

Gambar 1. menerangkan mekanisme pertahanan tubuh yang diperankan oleh antioksidan endogen. Enzim superoksida dismutase (SOD) akan mengubah radikal superoksida ($O_2^{\cdot-}$) yang dihasilkan dari respirasi serta yang berasal dari

lingkungan, menjadi hidrogen peroksida (H_2O_2), yang masih bersifat reaktif. SOD terdapat di dalam sitosol dan mitokondria.⁵ Peroksida dikatalisis oleh enzim katalase dan glutathion peroksidase (GPx). Katalase mampu menggunakan satu molekul H_2O_2 sebagai substrat elektron donor dan satu molekul H_2O_2 menjadi substrat elektron akseptor, sehingga 2 molekul H_2O_2 menjadi 2 H_2O dan O_2 .⁸ Di dalam eritrosit dan jaringan lain, enzim glutathion peroksidase (GPx) mengkatalisis destruksi H_2O_2 dan lipid hidroperoksida dengan menggunakan glutathion tereduksi (GSH), melindungi lipid membran dan hemoglobin dari serangan oksidasi oleh H_2O_2 , sehingga mencegah terjadinya hemolisis yang disebabkan oleh serangan peroksida.⁸ GSH akan dioksidasi menjadi GS-SG. Agar GSH terus tersedia untuk membantu kerja enzim GPx, maka GS-SG ini harus direduksi lagi menjadi GSH. Fungsi ini diperankan oleh enzim glutathion reduktase (GRed).⁸

H_2O_2 yang tidak dikonversi menjadi H_2O , dapat membentuk radikal hidroksil reaktif ($OH\cdot$) apabila bereaksi dengan ion logam transisi (Fe^{2+}/Cu^+). $OH\cdot$ bersifat lebih reaktif dan berbahaya karena dapat menyebabkan kerusakan sel melalui peroksidasi lipid, protein dan DNA. Di pihak lain, tubuh tidak mempunyai enzim yang dapat mengubah $OH\cdot$ menjadi molekul yang aman bagi sel.

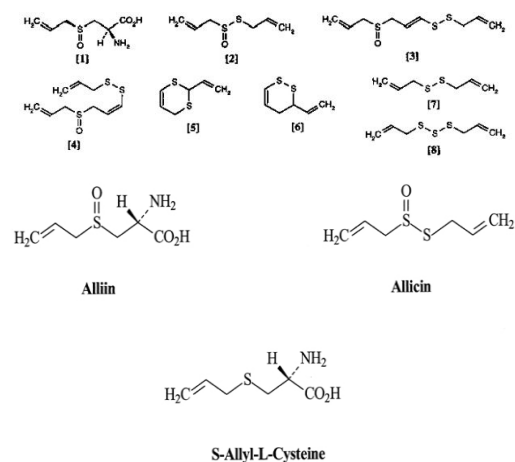
Tubuh manusia dapat menetralkan radikal bebas bila jumlahnya tidak berlebihan, dengan mekanisme pertahanan antioksidan endogen. Bila antioksidan endogen tidak mencukupi, tubuh membutuhkan antioksidan dari luar. Berbagai tanaman maupun obat sintesis dapat berperan sebagai antioksidan, antara lain bawang-bawangan, spirulina dan N-asetil sistein (NAC).

Bawang-bawangan

Keluarga bawang mengandung organosulfur yang bersifat antioksidan. *Allium sativum* (garlic), *Allium cepa*

(*onion*) dan *Allium porrum* (bawang pre) adalah keluarga bawang-bawangan (*Alliaceae* atau *Liliaceae*).

A. sativum mengandung alliin yang dengan cepat akan menjadi allisin. Allisin dan turunannya akan dimetabolisme menjadi Alil metil sulfida (AMS), yang merupakan metabolit aktif.⁹ Turunan allisin antara lain: ajoene, z-ajoene, 2-vinil-1,3-dithiin, 3-vinil-1,2-dithiin, dialil disulfida, dan dialil trisulfida. Allinase, enzim yang terdapat pada *onion* dan *garlic* mempunyai efek antioksidan, antibakteri dan antiinflamasi. *Onion* dan *garlic* juga dimanfaatkan sebagai pencegah thrombosis dan kanker karena kandungan organosulfurnya.



Sumber: J. Agric. Food Chem. 2005; 53 (6): 1974–1983

Gambar 2. Gugus Sulfur pada *Onion* dan *Garlic*⁹

Gambar 2 menginformasikan struktur molekul komponen Alliaceae. Tiosulfinat (allisin [2], ajoene [3], z-ajoene [4], 2-vinil-1,3-dithiin [5], 3-vinil-1,2-dithiin [6], dialil disulfida [7], dan dialil trisulfida [8]) bukan komponen yang terdapat secara alami, namun merupakan hasil degradasi kandungan alaminya, yaitu sistein sulfoksida (alliin[1]). Ketika bawang dipotong atau proses lain, alliin terlepas dari kompartemennya dan berinteraksi dengan enzim alliinase kemudian membentuk allisin. Allisin bukan produk yang stabil, ia akan mengalami reaksi menghasilkan turunannya [3-8].⁹

Organosulfur pada *Allium* meningkatkan aktifitas glutation transferase (GST) dan glutation peroksidase (GPx), serta menghambat penurunan rasio glutation reduksi dan oksidasi.¹⁰ Peningkatan aktivitas GPx ini juga terjadi pada pemberian dialil sulfida (DAS), dialil disulfida (DADS) dan dialiltrisulfida (DTS).¹⁰ Terjadi pula penghambatan peroksidasi lipid yang disebabkan oleh CCl₄. Peran sebagai antioksidan ini juga berdampak sebagai antikanker dan antitrombosis, seperti diketahui stres oksidatif mendasari terbentuknya sel-sel kanker dan terjadinya trombosis.

Sel endotel yang diambil dari vena umbilikus manusia diinkubasi dengan 1 mmol/L DAS, 200 μmol/L DADS, or 100 μmol/L dialiltrisulfida (DATS) selama 16 jam, kemudian ditambahkan 40 mg/L ox-LDL selama 24 jam. Induksi ox-LDL terhadap sel dan permukaan sel untuk mengekspresikan E-selectin dan molekul adhesi sel vascular (VCAM-1) dihambat oleh allilsulfida dengan efek DATS > DADS > DAS.¹¹ Tingkatan kemampuan melawan metisilin resistan *S. aureus* (MRSA), *candida* dan *Aspergillus* pada dialiltetrasulfida > trisulfida > disulfide.¹²

Peran organosulfur pada sel kanker adalah melalui mekanisme apoptosis. Alkil trisulfid yang terdapat pada berbagai *Allium* dapat bereaksi dengan mikrotubul dan menyebabkan siklus sel berhenti.

Sembilan macam alkil sulfide ditambahkan pada kultur sel kanker kolon pada manusia, HT-29. DATS menginduksi pemisahan mikrotubul setelah 30-60 menit dan menyebabkan siklus sel berhenti setelah 4 jam. Hal ini terjadi karena gugus S pada DATS bereaksi dengan asam amino sistein pada protein mikrotubul sehingga menyebabkan pemisahan mikrotubul karena terjadi depolimerisasi. Namun, kemampuan depolimerisasi ini tidak semata-mata karena gugus S-nya, tapi juga dipengaruhi oleh rantai sampingnya. Efek DATS dan DPTS dibandingkan dengan terhadap polimerisasi mikrotubul, ternyata DPTS memperlihatkan efek yang lebih lemah daripada DATS. Depolimerisasi mikrotubul terjadi setelah 30 menit oleh DATS, tapi setelah 120 menit oleh DPTS. Tapi tidak ada efek pada pemberian gugus alkil saja.¹³

DATS mempengaruhi siklus sel dan menyebabkan siklus sel terhenti pada fase G₂/M. Pemberian DATS meningkatkan persentase populasi sel dalam siklus fase G₂/M dan mencapai maksimum pada perlakuan 8-12 jam, kemudian menurun perlahan. Hal ini menandakan bahwa hambatan siklus sel oleh alkenil trisulfid bersifat sementara, berarti pula sel mempunyai mekanisme pembersihan sulfida. IC₅₀ hambatan pertumbuhan oleh DATS sebesar 11,0 ± 1,4 μM, sementara IC₅₀ hambatan pertumbuhan oleh DPTS sebesar 25,2 ± 3,5 μM, menunjukkan DPTS lebih lemah dari DATS. Potensi hambatan pertumbuhan ini berkaitan dengan kemampuan *disruption* mikrotubul dan hambatan polimerisasi tubulin.¹³

Adesi sel human leukemia (HL-60) pada sel endotel dan produksi peroksidasi seluler dihambat 27-33% dan 43-50% oleh DADS dan DATS (p<0,05). Hal ini membuktikan bahwa supresi ox-LDL, yang menginduksi ekspresi E-selektin, dilakukan oleh DADS dan DATS. Sehingga diperkirakan banyaknya ikatan sulfida mempengaruhi tingginya aktivitas antioksidan. Tingginya aktivitas sebanding

dengan banyaknya ikatan sulfida ini juga diperlihatkan pada efek antibakterial dan antifungal.

Pengaruh asupan komponen organo-sulfur telah terbukti secara epidemiologi dan eksperimental terhadap pencegahan dan pengobatan kanker. Namun, bagaimana mekanismenya dapat memilih secara selektif antara sel neoplasma dan sel normal belum diketahui secara pasti. Molekul target yang penting dalam pencegahan dan terapi kanker adalah enzim-enzim yang berperan dalam metabolisme, transport dan repair, yang secara kuat mempengaruhi kematian sel, proliferasi dan pembentukan metastasis. Maka, efeknya tidak terbatas pada program kematian sel, tetapi juga berkaitan dengan respon imun dan proses inflamasi. Kandungan sulfur sebagai “pharmacophore” dapat mengalami reaksi reduksi oksidasi, interaksi elektrostatis, dan membuat ROS sebagai mekanisme dalam perannya sebagai antikanker. ROS berfungsi memicu molekul sinyal untuk menginisiasi terjadinya apoptosis sel kanker.¹⁴

Efek perlindungan dari *onion oil* yang diekstraksi dari *A. cepa* diujikan pada sel kanker paru A 549.¹⁵ *Onion oil* mengandung komponen propyl sulfonat lebih banyak dari allyl. *Onion oil* pada konsentrasi 25 mg/l secara bermakna menginduksi apoptosis, atas indikasi kandungan DNA pada fase sub-G1, juga menyebabkan *cycle cell arrest* pada fase G₂/M. Aksi *onion oil* mungkin melalui mekanisme pembuatan ROS, karena hambatan pada siklus sel ini dicegah oleh pemberian glutathione dan antioksidan N-asetilsistein. Kollapsnya potensial membran mitokondria menyebabkan disfungsi mitokondria yang mungkin berperan pada *oxidative burst* dan apoptosis yang diinduksi oleh *onion oil*. Ekspresi fosfo-cdc2 dan fosfo-siklin B1 dihambat regulasinya oleh *onion oil*, yang menyebabkan terhentinya siklus sel. Secara umum *onion oil* dapat mencegah

pertumbuhan sel kanker melalui mekanisme *cycle cell arrest*.¹⁵ Hasil eksperimen ini terlihat pada gambar 2.

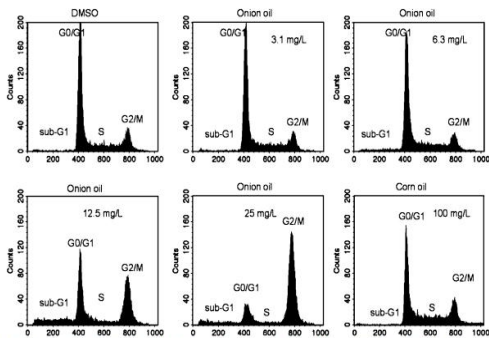


FIGURE 1 Effects of onion oil and corn oil on cell cycle progression of A549 cells. The cells were treated with various concentrations of onion oil or 100 mg/L corn oil for 24 h. Apoptotic cells have fractional DNA content and are represented by "sub-G1."

(Sumber: *Journal Nutrition*,2006;136:608-13)

Gambar 2. Pengaruh Onion Oil Terhadap Siklus Sel¹⁵

Pada gambar di atas, terlihat bahwa bila *onion oil* diberikan pada dosis rendah (3,1 dan 6,3mg/l) tidak memberikan efek yang bermakna terhadap siklus sel. Namun, bila diberikan dalam dosis tinggi (12,5 dan 25ng/l) akan memperlihatkan efek yang bermakna terhadap siklus sel, terutama hambatan terhadap fase G2/M. Kematian sel juga diperlihatkan terjadi pada pemberian *onion oil* dengan konsentrasi \geq 6,3mg/l, hal ini terlihat pada tabel 1.

Tabel 1. Analisis Flow Sitometri Pada G2/M Arrest dan Apoptosis Pada Sel A549 yang Diinduksi Oleh Onion Oil¹⁵

OO, mg/L	G2/M	Sub G1	Ann+PI-	Ann+PI+
	%			
0	12.0 ± 2.1	0.7 ± 0.2	0.8 ± 0.2	1.1 ± 0.2
3.1	9.6 ± 3.1	0.8 ± 0.1	1.3 ± 0.3	1.2 ± 0.4
6.3	9.3 ± 5.6	3.1 ± 1.1*	6.9 ± 2.0*	1.6 ± 0.1
12.5	43.1 ± 4.2**	13.3 ± 1.3**	9.4 ± 1.8*	1.8 ± 0.2
25.0	80.4 ± 4.9**	6.4 ± 1.39*	8.8 ± 1.5*	2.8 ± 0.4*

Catatan: Nilai rata-rata + SEM, n=3. Tanda bintang menunjukkan perbedaan dengan kontrol DMSO *P<0,05, **P<0,01

Tidak seperti *onion* dan *garlic*, walaupun *A. porrum* juga mengandung

bahan aktif yang sama dengan *onion* dan *garlic*, namun perhatian terhadap manfaat spesies ini sebagai antioksidan masih kurang. Mungkin karena kandungan organosulfurnya yang tidak setinggi *onion* dan *garlic*.

Tabel 2. Perbandingan Komponen Organo Sulfur pada *A. ampelopra-sum*¹²

Sulphides	Concentration (µg/g) in	
	Garlic oils	Chinese leek oils
DAS	112 (7)	104 (11)
DADS	1183 (42)	943 (45)
DAT	751 (24)	494 (37)
DATS	368 (19)	341 (21)
Sum [†]	2414 (227)	1882 (187)
Total sulphides	4581 (383)	4508 (432)
[†] Percent of sulphides	52.7	41.7

Data are expressed as mean (SD) (n = 5).

Dari tabel di atas terlihat bahwa persentase total sulfida dan jumlah kandungan masing-masing senyawa sulfida pada bawang daun lebih rendah daripada *garlic* dan hal ini sebanding dengan kemampuannya dalam melawan bakteri dan jamur. Konsentrasi minimal fungisidal (MFC) ekstrak air *garlic* terhadap *A.Niger* (325mg/mL) lebih rendah dari ekstrak air *onion* dan *leek* (>900).¹⁶

N-Asetilsistein (NAC)

NAC merupakan antioksidan standar yang sering digunakan dalam klinik dan penelitian.¹⁷ NAC telah digunakan dalam klinik sejak tahun 1960 sebagai mukolitik pada penyakit gangguan pernapasan. Efektifitas NAC sebagai mukolitik telah dikenal luas pada banyak negara di dunia sejak tahun 1970 sebab NAC mengandung komponen tiol (sulfhidril) yang dapat memecahkan jembatan disulfida pada protein mukus (*mucoprotein*), sehingga mengurangi viskositas dan mukus mudah dikeluarkan.¹⁸ Setelah digunakan secara luas sebagai mukolitik, baru diketahui NAC mempunyai sifat sebagai antioksidan dan menjadi prekursor antioksidan.

NAC merupakan prekursor asam amino sistein dan glutation tereduksi (GSH). Secara langsung gugus tiol pada NAC juga dapat bertindak sebagai antioksidan. Pemberian NAC menghasilkan peningkatan kadar sistein endogen, sehingga menstimulasi sintesis glutation saat kebutuhan meningkat, memperkuat aktivitas enzim yang bergantung pada glutation dan meningkatkan aktivitas antioksidan.¹⁸

Kamalakkannan melaporkan bahwa pemberian NAC dengan dosis 150 mg/kg BB pada hewan coba yang diinduksi karbon tetraklorida (CCl₄) menyebabkan penurunan aktivitas enzim petanda kerusakan hati di dalam plasma dan peroksidasi lipid yang menunjukkan status antioksidan. Dua jenis penanda kerusakan sel ini tidak berbeda bermakna antara tikus kontrol normal dengan tikus yang diinduksi CCl₄ bersamaan dengan

pemberian NAC.¹⁹ Pemberian CCl₄ secara bermakna menaikkan aktivitas enzim aspartat transferase (AST), alkali fosfatase (ALP), serta γ -glutamyl transferase (GGT) di plasma, namun pemberiannya bersama NAC menyebabkan penurunan aktivitas enzim-enzim tersebut secara bermakna. Status antioksidan yang ditandai oleh kadar antioksidan di plasma (vitamin C, E, GSH), enzim antioksidan di jaringan (superoksida dismutase / SOD, katalase/ CAT, glutation peroksidase/GPx) dan produk peroksidasi lipid (asam tiobarbiturat/TBARS, hidroksiperoksidase/ HP) di jaringan menunjukkan bahwa pada pemberian CCl₄ terjadi penurunan status antioksidan dan peningkatan produk peroksidasi lipid, sementara bila diberikan bersama dengan NAC terlihat perbaikan yang bermakna mendekati kontrol normal.¹⁹ Hal ini dijelaskan dalam Tabel 1 dan 3.

Tabel 3. Pengaruh Pemberian NAC dan CCl₄ Terhadap Kerusakan Jaringan Hati¹⁹

Kelompok	ALP (IU/L)	GGT (IU/L)	AST (IU/L)
Normal	72,61 ± 5,13 ^a	0,57 ± 0,04 ^a	73,12 ± 6,47 ^a
Normal + NAC	70,18 ± 7,49 ^a	0,54 ± 0,06 ^a	71,24 ± 5,33 ^a
CCl ₄	193,1 ± 16,28 ^b	1,65 ± 0,11 ^b	139,0 ± 9,42 ^b
CCl ₄ + NAC	89,04 ± 5,44 ^c	0,70 ± 0,04 ^c	83,39 ± 5,49 ^c

Catatan: Nilai di atas adalah mean ± SD. Subscript a,b,c menunjukkan perbedaan yang bermakna dengan $p < 0,05$.

Pada Tabel 3 terlihat bahwa pada pemberian CCl₄ terjadi peningkatan aktivitas enzim-enzim intrasel hati di plasma yang mengindikasikan kerusakan jaringan hati yang hebat setelah pemberian CCl₄. Kerusakan sel hati menyebabkan enzim-enzim endogen keluar dari sel hati dan terdapat dalam jumlah besar di plasma. Pemberian NAC bersamaan dengan CCl₄ menunjukkan efek protektif sel hati yang ditunjukkan oleh penekanan peningkatan aktivitas enzim di plasma

hingga hampir mendekati normal, walau masih tetap lebih tinggi daripada normal. Efek protektif ini juga ditunjukkan dengan pemberian NAC pada tikus yang tidak diinduksi CCl₄. Pemberian NAC pada tikus normal juga menurunkan ekstrasvasi enzim intrasel hati ke plasma. Ekstrasvasi ini berkaitan dengan terjadinya peroksidasi lipid yang merusak membran plasma. Tabel 2 menggambarkan pengaruh NAC dan CCl₄ terhadap peroksidasi lipid dan

Tabel 4. Pengaruh Pemberian NAC dan CCl₄ GTZ Terhadap Status Antioksidan dan Peroksidasi Lipid¹⁹

Kel	TBARS (nM/mL)	HP (x10 ⁻⁵ mM/dL)	GSH (mg/ dL)	SOD (U/mg protein)	Cat (μmol H ₂ O ₂ menit/mg protein)
Normal	0,14±0,01	7,13±0,52	23,25 ± 1,89	15,64 ± 1,29	61,31 ± 4,23
N+ NAC	0,11±0,01	6,34±0,33	24,30 ± 1,64	16,94 ± 1,31	57,62 ± 5,04
CCl ₄	0,52±0,06	28,64±1,84	10,71 ± 1,29	6,17 ± 5,32	44,36 ± 4,97
CCl ₄ +NAC	0,27±0,04	13,58±1,30	20,43 ± 2,17	13,90 ± 1,04	57,61 ± 4,17

menggambarkan status antioksidan pada jaringan hati Pada tabel 4 terlihat bahwa hasil peroksidasi lipid (TBARS dan HP) menurun pada pemberian NAC pada tikus normal yang menunjukkan sedikit sekali kejadian peroksidasi lipid di dalam sel hati dibandingkan dengan yang tidak diberikan NAC. Sebaliknya, angka ini meningkat bermakna pada pemberian CCl₄ karena banyaknya peroksidasi lipid yang terjadi. Sebab CCl₄ dapat menginduksi stres oksidatif sehingga menimbulkan peroksidasi lipid dan keracunan hati. Dalam retikulum endoplasma hati, CCl₄ dimetabolisme oleh sitokrom P450 2E1 (CYP2E1) menjadi radikal bebas triklorometil (CCl₃*). Radikal triklorometil dengan oksigen akan membentuk radikal triklorometilperoksi yang dapat menyerang lipid membran retikulum endoplasma dengan kecepatan yang melebihi radikal bebas triklorometil. Selanjutnya triklorometilperoksi menyebabkan peroksidasi lipid sehingga mengganggu homeostasis Ca²⁺, dan akhirnya menyebabkan kematian sel.²⁰ Namun, pemberian NAC bersamaan dengan induksi CCl₄ memperlihatkan efek protektif sehingga kadar produk peroksidasi lipid dalam jaringan hati berkurang. Hal ini menunjukkan NAC mempunyai efek antioksidan atau sebagai scavenger radikal bebas yang dihasilkan oleh CCl₄.²⁰

Kadar GSH pada pemberian NAC pada tikus normal juga menunjukkan

peningkatan, hal ini disebabkan peran NAC sebagai prekursor glutation. Pengaruh NAC lebih jelas lagi terlihat pada pemberian NAC bersamaan dengan CCl₄. Kadar GSH pada kelompok CCl₄ + NAC meningkat jauh lebih tinggi dibandingkan pemberian CCl₄ tanpa diberikan NAC. Hal yang sama juga diperlihatkan pada aktivitas enzim SOD dan katalase. Penurunan enzim yang bermakna pada pemberian CCl₄ menunjukkan banyaknya enzim yang terpakai sebagai *scavenger* radikal bebas dan peningkatannya pada pemberian NAC menunjukkan NAC juga bersifat sebagai scavenger radikal bebas. Hal tersebut juga terjadi pada pemberian vit C dengan dosis 0,03-0,2 mg/g BB tikus sebelum diinduksi CCl₄ dapat mempertahankan GSH eritrosit untuk tetap tinggi dan mencegah penurunan kadar GSH jaringan hati.²¹

Peran antioksidan NAC juga mencegah terjadinya kehilangan massa tulang. Tulang diresorpsi osteoklast yang diaktifasi oleh ROS. ROS yang dihasilkan oleh sitokin seperti TNF-α dan beberapa sitokin yang lain meregulasi enzim NADPH oksidase yang terdapat pada osteoklast. Sehingga osteoklast aktif meresorpsi tulang. Maka, ROS potensial memberi dampak yang besar terhadap kehilangan massa tulang.²² Lean JM melaporkan bahwa pemberian NAC meningkatkan konsentrasi glutation, mencegah kehilangan massa tulang pada tikus dengan ovarrektomi. Tikus yang

diinduksi dengan L-buthionine-(S,R)-sulphoximine (BSO), suatu inhibitor sintesis glutation menunjukkan penurunan antioksidan tiol dan menyebabkan kehilangan massa tulang.²²

Kesimpulan

Bawang-bawangan merupakan bahan alam yang bersifat antioksidan yang terbukti dapat mencegah dan mengeliminasi pertumbuhan sel kanker melalui mekanisme apoptosis. Keluarga bawang-bawangan, seperti: *A. cepa*, *A. sativum*, dan *A. Ampeloprasum* mempunyai efek antioksidan, antitrombosis dan antimikroba. Kandungan sulfida pada *garlic* > *onion* > bawang daun. N-asetil sistein mengandung gugus thiol/sulfur yang bersifat sebagai antioksidan N-asetil sistein maupun vit C pada hewan coba yang diinduksi stres oksidatif menggunakan karbon tetraklorida, menunjukkan kedua komponen tersebut berperan dalam pencegahan stres oksidatif.

Saran

Mengonsumsi antioksidan setiap hari baik berupa sediaan antioksidan maupun bahan alam yang mengandung antioksidan sangat perlu untuk mencegah stres oksidatif yang terjadi pada proses degeneratif. Masih perlu penelitian lebih lanjut untuk menjawab bagaimana mekanisme selektif antikanker oleh zat-zat aktif dalam bahan alam yang mengandung antioksidan.

Ucapan Terima Kasih

Terima kasih penulis sampaikan kepada reviewer dan editor yang telah memberi koreksi sehingga penulis dapat memperbaiki tulisan ini

Daftar Rujukan

1. Badan Litbangkes Depkes RI. Laporan Riset Kesehatan Dasar 2007. Jakarta; 2008: 275-8.

2. Setiati S. Radikal bebas, antioksidan, dan proses menua. Tinjauan Pustaka. Medika 2003; 6:366-9.
3. Shihabi A, Li WG, Miller Jr FG, Weintraub NL. Antioxidant therapy for atherosclerotic vascular disease: the promise and the pitfalls. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* [serial online]. 2002 [disitasi bulan Maret 2009]; 282 (3): 797-802.
4. Giacco F, Brownlee M. Oxidative Stress and Diabetic Complications. *Circ Res* [serial online]. 2010 [disitasi tanggal 29 July 2013];107:1058-70.
5. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free radicals in biology and medicine*. 4th eds. New York: Oxford; 2007.
6. Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev* [serial online]. 2002 [disitasi bulan Maret 2009]; 82:47-95.
7. Eckert GP. Pic. Available in: www.biozentrum.uni-frankfurt.de/Pharmakologie/index.html
8. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. *Harper's Illustrated Biochemistry*. 26theds. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2003.
9. Lawson LD, Wang ZJ. Allicin and Allicin-Derived Garlic Compounds Increase Breath Acetone through Allyl Methyl Sulfide: Use in Measuring Allicin Bioavailability. *J. Agric. Food Chem*. 2005; 53 (6): 1974–1983.
10. Tsai CW, Yang JJ, Chen HW, Sheen LY, Lii CK. Garlic Organosulfur Compounds Upregulate the Expression of the Class of Glutathione S-Transferase in Rat Primary Hepatocytes. *J. Nutr*. 2005; 135:2560-2565.
11. Lei YP, Chen HW, Sheen LY, Lii CK. Diallyl Disulfide and Diallyl Trisulfide Suppress Oxidized LDL-Induced Vascular Cell Adhesion Molecule and E-Selectin Expression through Protein Kinase A- and B-Dependent Signaling Pathways. 2008; *J. Nutr*. 138:996-1003.
12. Tsao SM, Yin MC. In-vitro antimicrobial activity of four diallyl sulphides occurring naturally in garlic and chinese leek oil. *J. Med. Microbiol*. 2001; 50:646-649.

13. Powolny AA, Singh SV. Multitargeted prevention and therapy of cancer by diallyl trisulfide and related *Allium* vegetable-derived organosulfur compounds. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&retmode=ref&cmd=prlinks&id=18579286>.
14. Antosiewicz J, Ziolkowski W, Kar S, Powolny AA, Singh SV. Role of Reactive Oxygen Intermediates in Cellular Responses to Dietary Cancer Chemopreventive Agents. *Planta Med.* 2008 October; 74(13): 1570–1579.
15. Wu XJ, Stahl T, Hu Y, Kassie F, Sundermann FM. The Production of Reactive Oxygen Species and the Mitochondrial Membrane Potential Are Modulated during Onion Oil–Induced Cell Cycle Arrest and Apoptosis in A549 Cells. *J. Nutr.* 2006;136:608-613.
16. Irkin R, Korukluoglu M. Control of *Aspergillus niger* with garlic, onion and leek extracts. *African Journal of Biotechnology.* 2007; 6 (4): 384-387.
17. Wei W, Linu A, Joshua O, Richard M, Glenn G, Ercal, et al. Effects of N-acetylcysteine amide (NACA), a thiol antioxidant on radiation-induced cytotoxicity in Chinese hamster ovary cells. *Life Sciences,* 2008; 82: 1122-30.
18. Ward S, ed. *Role of N-Acetylcystein in the Treatment of Acute Respiratory Disorders.* Wolters Kluwer Health, 2005.
19. Kamalakkannan N, Rukkumani R, Aruna K, Varma PS, Viswanathan P, Padmanabhan V. Protective Effect of N-Acetyl Cystein in Carbon Tetrachloride Induced Hepetotoxicity in Rats. *Iranian Journal of Pharmacology and Therapeutic.* 2005; 4;118-123.
20. Panjaitan RGP, Handharyani E, Chairul, Masriani, Zakiah Z, Manalu W. Pengaruh pemberian karbon tetraklorida terhadap fungsi hati dan ginjal tikus. *Makara kesehatan.* [serial online]. 2007. [disitasi bulan Mei 2009]; 11. No.1: 11-16.
21. Rosmalena. Pengaruh vitamin C pada tikus yang mendapat stres oksidatif dengan karbon tetraklorida [Tesis]. FKUI, 2006.
22. Lean JM, Davies JT, Fuller K, Jagger CJ, Kirstein B, Partington GA, et al. A crucial role for thiol antioxidants in estrogen-deficiency bone loss. *J. Clin. Invest.* 2003; 112:915–923.